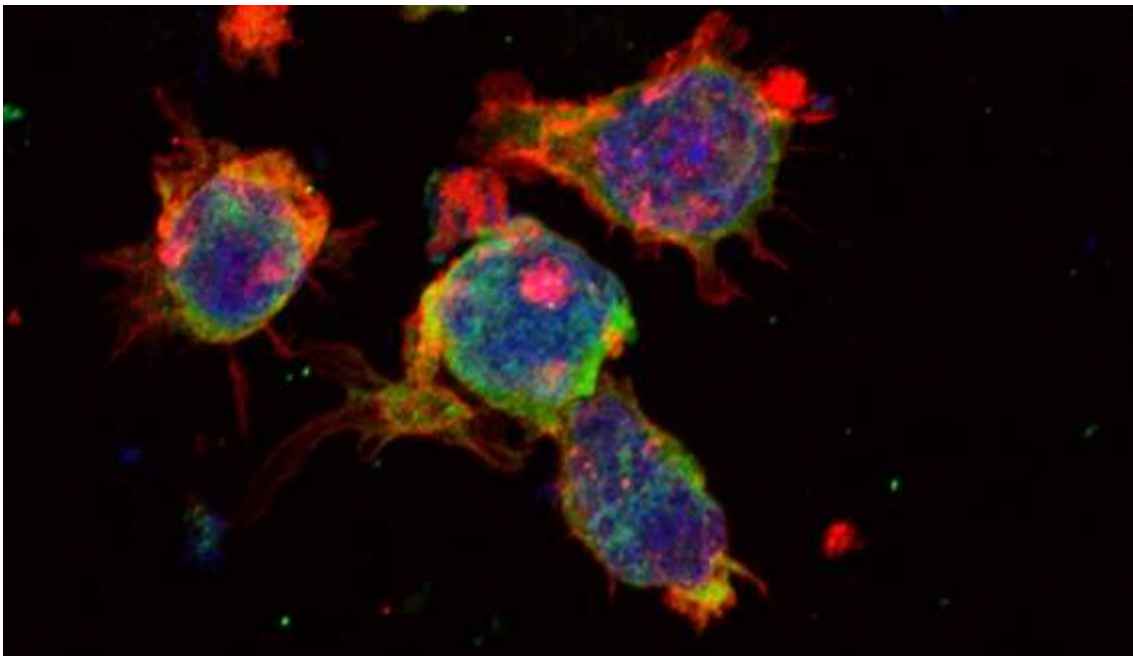


Madrid, viernes 2 de agosto de 2024

## **Un antioxidante celular favorece el crecimiento de los tumores linfáticos y su resistencia terapéutica**

- Un estudio liderado por el CSIC identifica que el glutatión, uno de los antioxidantes más abundantes en las células, favorece la supervivencia de las células iniciadoras de los tumores linfáticos
- Los científicos han comprobado que un fármaco que disminuye la producción de glutatión en las células consigue reducir el crecimiento de un tumor linfático agresivo en un modelo animal



Grupo de células teñidas con diversos marcadores / Miguel Campanero

Investigadores del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa ([CBM-CSIC-UAM](http://www.cbm.csic.es)), un centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), han revelado una de las causas responsables de las

recidivas de los tumores linfáticos, es decir, la reaparición del tumor cuando parecía que había sido eliminado. El trabajo, que se publica en [Cell Death & Disease](#), señala que está estas recidivas están relacionadas con el glutatión, uno de los antioxidantes más abundantes en las células.

El estudio, dirigido por **Miguel R. Campanero**, investigador del CSIC del CBM-CSIC-UAM y miembro del área de enfermedades cardiovasculares del CIBER (CIBERCV), y financiado principalmente por la Asociación Española Contra el Cáncer, ha identificado un aumento significativo del antioxidante glutatión en las Células Iniciadoras de Tumores (CITs), una pequeña fracción de las células presentes en los tumores que sobreviven a las terapias convencionales, quimioterapia y radioterapia, y generan un nuevo tumor más resistente y agresivo que el tumor inicial.

“Aunque la mayoría de las terapias antitumorales convencionales inhiben eficientemente el crecimiento de la mayoría de las células tumorales presentes en un linfoma o una leucemia linfoide, no eliminan eficientemente las CITs, lo que permite las recidivas”, señala Campanero. En este sentido, **Alberto Hernández**, primer autor del artículo y también científico del CBM-CSIC-UAM, añade: “Las terapias convencionales aumentan la oxidación de las células, lo que induce su muerte. La resistencia de las CITs a las terapias actuales se debe, precisamente, a la acumulación de agentes antioxidantes como el glutatión”.

El hallazgo subraya la importancia esencial del glutatión en la supervivencia de las CITs frente a estímulos inductores de estrés celular. De hecho, los resultados de este trabajo demuestran que la inactivación genética de un gen esencial en la producción celular de glutatión, el gen GCLC, aumenta el grado de oxidación de las CITs e induce su muerte. En cambio, el tratamiento con sustancias antioxidantes, favorece la supervivencia y el crecimiento no solo de las CITs sino también del resto de células tumorales. “Estos resultados cuestionan la creencia generalizada de que los antioxidantes son necesariamente beneficiosos para la salud; es posible que ni la carencia ni el exceso de antioxidantes sean beneficiosos para nuestra salud”, señala Campanero.

## Un fármaco inhibidor

Además, los resultados de este estudio demuestran que el uso de un fármaco inhibidor de una de las proteínas esenciales para la síntesis celular de glutatión también aumenta el grado de oxidación de las CITs e induce su muerte. “Este descubrimiento nos animó a comprobar la eficacia de este fármaco en un modelo animal en el que se producen de forma espontánea tumores linfáticos agresivos”, explica Hernández. “Hemos demostrado que este fármaco inhibe notablemente el crecimiento de los linfomas en las hembras de este modelo animal, pero, sorprendentemente, no funciona en los machos”, señala Campanero. “El hallazgo de que las células tumorales de pacientes con diversos tipos de tumores linfáticos también contienen niveles anormalmente elevados de glutatión, sugiere que este fármaco podría ser de utilidad para el tratamiento de este tipo de pacientes”, indica Hernández.

Los investigadores concluyen que estos descubrimientos podrían dar pie al desarrollo de terapias más eficaces que las que se emplean en la actualidad para los tumores que

afectan al sistema linfático. “Los resultados de nuestro estudio sugieren que para evitar la recidiva de los tumores linfáticos y disminuir los efectos secundarios de los tratamientos antitumorales convencionales podríamos diseñar una terapia combinando el fármaco inhibidor de la producción de glutatión, que eliminaría las CITs, con dosis más bajas de lo habitual de las terapias convencionales, que destruirían el resto de células tumorales. De hecho, estamos intentando conseguir financiación adicional para llevar a cabo este estudio”, añade Campanero.

En este estudio han colaborado Patricia Fuentes y María L. Toribio, ambas del CBM-CSIC-UAM; Ana Marcos-Jiménez y Cecilia Muñoz-Calleja, del Servicio de Inmunología del Hospital de la Princesa y del área de enfermedades infecciosas del CIBER (CIBERINFEC); y Teresa Iglesias, del Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale y del área de enfermedades neurodegenerativas del CIBER (CIBERNED). El trabajo también ha contado con ayudas de la Agencia Estatal de Investigación.

Alberto H.-Alcántara, Omar Kourani, Ana Marcos-Jiménez, Patricia Martínez-Núñez, Estela Herranz-Martín, Patricia Fuentes, María L. Toribio, Cecilia Muñoz-Calleja, Teresa Iglesias, and Miguel R. Campanero. **Glutathione overproduction mediates lymphoma initiating cells survival and has a sex-dependent effect on lymphomagenesis.** *Cell Death & Disease*. DOI: [10.1038/s41419-024-06923-z](https://doi.org/10.1038/s41419-024-06923-z)

**CBM-CSIC Comunicación**

[comunicacion@csic.es](mailto:comunicacion@csic.es)